

## DERIVAȚII DE PLATINĂ ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI MAMAR METASTATIC

Ivana Clipca, doctorandă, IMSP Institutul Oncologic

Cancerul mamar reprezintă 1/5 din totalul îmbolnăvirilor de cancer la femei, anual înregistrându-se în întreaga lume cca 1 milion de cazuri noi de îmbolnăvire și peste 370.000 cazuri de deces [1]. Se înregistrează o creștere rapidă a morbidității în majoritatea țărilor economic dezvoltate. În țările UE riscul de apariție a cancerului mamar este de 6-10 ori mai mare decât în țările din Asia [Wang M., Fang Z.Y., 2005]. Indicii cei mai înalți ai morbidității (90-110 la 100.000 femei) se atestă în Canada, Franța, Israel, Elveția, Australia, Țările Baltice. În anul 2007 în SUA au fost diagnosticate peste 240.000 cazuri de cancer mamar la femei și 2030 cazuri la bărbați, iar aproximativ 40.500 de femei și 450 de bărbați au decedat de această maladie [2, 3]. Cea mai mică incidență a cancerului mamar este în Japonia, Africa, țările asiatice, Azerbaidjan, unde acest indice variază de la 4 la 14.

Conform datelor prezentate de E.M. Аксель [2008], în țările CSI anual se înregistrează peste 50 mii cazuri de cancer mamar. Incidența prin cancer mamar în anul 2002 a constituit în Ucraina – 39,9‰, în Bielorusia – 36,0‰, România – 44,3‰ [35]. În perioada 2002-2006, în Republica Moldova a crescut morbiditatea prin cancer mamar de la 38,15 ‰ până la 47,6‰ (raportată la populația feminină) [4].

Deși sunt progrese notabile în profilaxia și diagnosticul precoce, se dezvoltă metode noi de tratament, totuși incidența prin această maladie este în creștere și rămâne înaltă rata maladiei în stadiul metastatic. Circa 25-40% din pacienții cu cancer mamar dezvoltă metastaze la distanță la diferite etape ale evoluției maladiei, iar 5% se prezintă inițial în stadiul metastatic (în țările economic dezvoltate) [1]. În Republica Moldova rata bolnavelor depistate deja în stadiul metastatic constituie 16,2% [2007].

Apariția metastazelor la distanță face această maladie incurabilă, cu o mediană a supraviețuirii de 18-24 luni [5]. Speranța de viață este mai mare la pacienții cu proces metastatic limitat (afectarea ganglionilor limfatici, pielii, prezența metastazelor pulmonare solitare) sau cu metastaze osoase, iar la pacientele cu leziuni viscerale multiple supraviețuirea constituie în medie 4 - 13 luni [1].

**Tratamentul chimioterapic** este prima opțiune pentru pacientele cu cancer mamar metastatic cu receptori de estrogen și progesteron-negative, rezistente la tratamentul hormonal sau care prezintă metastaze viscerale ce progresează rapid [6].

Cancerul mamar s-a dovedit a fi chimio-sensibil, de aceea chimioterapia acestei maladii include tradițional un număr mare de remedii citostatice, care și-au demonstrat eficiența, cu diverse mecanisme de acțiune: antraciclinele, agenții alchilanți (ciclofosfamida, Thiotepe), antrachinonele (mitoxantrona), antimetaboliții (meto-

trexat, 5-fluoruracil, gemcitabina), preparatele de Vinca (vinblastin, vinorelbin vincristin), compuși de platină, taxanii, dar un regim universal, unanim acceptat, nu a fost elaborat [7]. Rata medie de răspuns în stadiul metastatic este de 20-60% [8].

Începând cu anii '70, combinațiile cu antracicline s-au impus în tratamentul cancerului mamar atât în scop adjuvant, cât și în stadiu metastatic. Rata de răspuns la doxorubicină în prima linie de tratament este de 25-40% la pacientele chimionave și de 30% la pacientele pretratate, pe când combinațiile acestora cu alte citostatice ridică rata de răspuns la 50-80%. Durata răspunsului este de 15 luni, iar supraviețuirea medie raportată constituie 17-25 de luni [9 - 11].

Rezistența la antracicline se manifestă clinic prin avansarea maladiei sub tratamentul chimioterapic cu aceste remedii. Aceasta ne determină să căutăm remedii citostatice noi, mai efective, care nu ar poseda rezistență încrucișată. Un studiu a demonstrat că pacienții care au avansat sub antracicline au o rată de răspuns de 7% la tratamentul de linia II, ce nu conține taxane; supraviețuirea medie a acestor pacienți este de 4 luni [11].

Tratamentul de linia II a cancerului mamar metastatic este o provocare pentru oncologia contemporană. Sunt efectuate numeroase studii clinice de apreciere a eficienței și toxicității diferitor regimuri policitostatice. Totuși, până în prezent nu există un standard de tratament.

**Derivații de platină**, citostatice alchilante, sunt utilizate în diverse studii clinice în tratamentul cancerului mamar metastatic din anii '70 [13]. Administrat în linia I de tratament, Cisplatinul are rate de răspuns de 50%, pe când carboplatinul are o activitate moderată la pacientele chimionave (RR de 30%). Totuși, severitatea unor reacții adverse le-a redus tolerabilitatea, astfel beneficiul atât al monoterapiei, cât și al schemelor policitostatice a rămas neelucidat complet.

Cisplatinul este un complex anorganic de metal greu (platina) cu 4 liganzi (2 Cl și 2 NH<sub>3</sub>), care pot fi ușor dislocuiți de atomi nucleofilici. Formează legături stânse cu sulfurile din grupul tiolic și cu azotul din ni-

trogen, astfel acționează ca un agent alchilant fazo-nespecific. Reacționează cu multe molecule biologice, dar acțiunea asupra ADN celular este considerabil mai evidentă. Această sare de platină eliberează ionul de metal greu și reacționează cu atomul N-7 din acidul deoxiguanilic al ADN, formând legături transversale inter- și intracatenare ADN ("platinizarea ADN"), care îi modifică configurația și, ca rezultat, inhibă sinteza ARN, a acizilor nucleici și a proteinelor celulare. Heiger-Bernays et al. au demonstrat că prezența doar a două legături de platină cu genomul celular duce la inhibiția completă a replicării de ADN. Sorenson și Eastman au stabilit că citotoxicitatea Cisplatinului este corelată cu durata aflării celulei în faza G2 a ciclului celular.

Primele studii de eficiență a Cisplatinului în linia II sau III de tratament a CMM l-au clasat ca fiind inactiv [14-16]. Yap și colab., utilizând Cisplatinul în II regimuri diferite la 26 pacienți cu CMM, nu a raportat nici un caz de regresie [14]. Forastiere și colab. într-un studiu de administrare a II doze diferite de Cisplatin la pacienți cu CMM pretratate a descris doar 4 regresii parțiale din cele 19 pacienți (21%) tratați cu doze mari și nici un răspuns la cele 18 pacienți tratați cu doze mici de Cisplatin [15]. Martino, de asemenea, prezintă rate de răspuns timide: doar două cazuri de regresie parțială la cele 36 de pacienți incluse în studiu, deci o rată de răspuns de 5,6% [16]. În același timp, studiul efectuat de Kolaric și colab. [1983] a demonstrat că Cisplatinul utilizat în regim de monoterapie în prima linie de tratament este un citostatic activ, astfel, la 54% s-a obținut răspuns obiectiv. Durata răspunsului a constituit 4,6 luni. Rezultate promițătoare obține și Sledge și colab. (1988), studiind eficacitatea Cisplatinului pe un lot de 20 de pacienți [17]. Spre final au fost evaluate 19 pacienți, din care la 9 s-a stabilit regresia parțială (47%).

Studierea activă a compușilor de platină în tratamentul CMM a reînceput de la studii preclinice ce au stabilit acțiunea sinergică *in vitro* a acestora cu taxanii și, mai recent, cu trastuzumab (anticorp monoclonal) în cancerul mamar cu hiperexpresia de HER2/neu [31, 32]. În ultimul timp compușii de platină au fost studiați în diverse combinații citostatice, îndeosebi în calitate de "terapie de salvare" la pacienții cu CMM pretratate cu antraciline și/sau taxani.

Unul din primele studii clinice, care au avut drept scop evaluarea eficacității și toxicității regimului **Cisplatin+Vinorelbina** (CIVIC), a fost cel efectuat de Ray-Coquard [1998] [18]. Au fost incluse 58 de pacienți, pretratate chimioterapic, care au administrat 210 cicluri de tratament. A fost obținută o RR de 41%: 24 pacienți – 2 – RC (3%), 22 (38%) – RP. Supraviețuirea medie a constituit 9,2 luni (0-45 luni). Rata de răspuns la pacienții refractare la antraciline a fost de 43%, iar la cele cu avansare sub antraciline și paclitaxel – 58%. Reacția adversă cea mai frecvent semnalată a fost mielosupresia: neutropenia de gradul III – 14% (la 8 pacienți), de gradul IV – 64% (37 pacienți), totuși, raportat la numărul de cicluri administrate, acest indice a avut 20% și, respectiv, 30%, trombocitopenia de grad III-IV – 12%. Neuropatia periferică de gradul II a fost atestată la 10% (la 6 pacienți), de gradul III – 5% (3 pacienți). Astfel s-a constatat eficiența și tolerabilitatea acceptabilă regimului CIVIC.

Szatkowska L. [2001] prezintă rezultatele unui studiu, ce a investigat eficiența combinației **Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbina** în calitate de linia II sau III la pacienții cu CMM, anterior tratați cu schemele CMF sau FAC. Au fost incluse doar pacienți ce prezentau metastaze ale cancerului mamar în plămâni, ficat, ganglionii limfatici, metastaze intracutane. RR a constituit 40%, timpul până la progresie – 8 luni. Boală stabilizată au prezentat 20% pacienți. Tratamentul a fost tolerat bine, cele mai frecvente complicații au fost leucopenia și trombocitopenia [19].

Vassilomanolakis M. și colab. [2000] includ în studiu 53 de pacienți pretratate cu antraciline [20]. Cercetarea a continuat până la progresie, toxicitate excesivă sau refuzul pacienților. Au fost obținute RC – 4 (8%) pacienți, RP – 22 (41%), RR a constituit astfel 49%. Stabilizarea procesului a fost raportată la 5 (9%) pacienți, iar la 22 de pacienți s-a stabilit progresarea bolii. Durata răspunsului a fost de 7 luni, iar TPP – de 5 luni și supraviețuirea – de 12 luni. Gradul III și IV de neutropenie a fost înregistrat la 49% din pacienți. Au fost două cazuri de neutropenie febrilă, ce au necesitat spitalizare. Rezultatele acestui studiu au favorizat continuarea cercetărilor cu includerea compușilor de platină. Astfel, același autor în 2003 demonstrează eficacitatea antitumorală a combinației **Cisplatin+Vinorelbina** la pacienții cu CMM progresat sub antraciline și docetaxel [21]. Tratamentul a fost administrat până la progresie. A fost obținut RC 5,6% și RP 41,6%, cu o rată de răspuns de 47,2%. Timpul mediu până la progresie a constituit 16 săptămâni și supraviețuirea medie a fost de 36 săptămâni. Nivelul toxicității a fost evaluat la toate pacienții. Complicația principală a fost neutropenia de gr. III și IV – la 47% pacienți. Neutropenie febrilă ce ar necesita spitalizare nu a fost înregistrată. Trombocitopenia de gr. III și IV s-a constatat la 4 pacienți (11%). Tromboflebite, hipotensiune ortostatică și astenie au raportat 3% pacienți.

Raționamentul studierii regimului **Cisplatin+Taxani** a fost determinat de mecanismul de acțiune diferit, lipsa rezistenței încrucișate *in vitro* [22], eficacitatea demonstrată în câteva tumori solide (cum ar fi cancerul pulmonar non-microcelular) [23]. Câteva trialuri de fază I și II au demonstrat eficiență de 40-70% [12, 24-25].

La pacientele pretratate cu antracicline combinarea **Cisplatin+Paclitaxel** este destul de activă. Un studiu, efectuat de Berry în 1995, cu doze destul de reduse de paclitaxel – 135 mg/m<sup>2</sup> administrate cu Cisplatin, a dus la obținerea unei rate de răspuns de 89% [26]. Riccardi și colab. într-un studiu mai recent raportează rate de răspuns de doar 35% [27].

Rosati și colab. [2000] includ într-un studiu de fază II 38 de paciente cu CMM pretratate cu antracicline [28]. Răspuns parțial a fost obținut la 17 paciente (45%), care s-a menținut 8 luni. Timpul până la progresie și mediana supraviețuirii a fost de 6 și, respectiv, 8 luni. Reacția adversă cea mai frecventă a fost neurotoxicitatea, care a cauzat întreruperea tratamentului în 5 cazuri pentru parestezie de gradul III-IV și/sau artralgie și mialgie. Neutropenia de gradul III-IV a fost înregistrată la 16 paciente (44%).

Lin YC și colab. [2007] au prezentat rezultatele unui studiu comparativ **Cisplatin+Docetaxel** și **Cisplatin+Paclitaxel** [29]. În perioada aprilie 2000 – decembrie 2002 au fost incluse 101 paciente cu CMM pretratate cu antracicline (fără taxani). RR a constituit 62,5 și respectiv 42,6% (P = 0,06). În brațul cu docetaxel au fost obținute RC în 12,5%, RP–50% și stabilizare a procesului în 14,6% cazuri. Avansarea maladiei s-a constatat în 22,9% cazuri. În brațul cu paclitaxel s-au înregistrat RC în 4,3%, RP– în 38,3% cazuri, iar în 25,5% cazuri – stabilizarea procesului. Avansarea maladiei s-a constatat în 31,9% cazuri. Timpul până la progresie a fost de 9,8 și 6,5 luni (P=0,15), iar mediana supraviețuirii – 22,7 luni pentru brațul cu Docetaxel și 22,4 luni pentru Paclitaxel. Toxicitatea raportată la pacientele din grupul cu Paclitaxel a fost manifestată prin artralgie, mialgie, neuropatie senzorială, anemie de gradul III-IV, iar mucozitele, fatigabilitatea și neutropenie – la cele din grupul cu Docetaxel.

#### **Cisplatin+Capecitabină**

Ideea de a combina Cisplatinul cu Capecitabina vine din eficiența infuziilor îndelungate de 5-FU în tratamentul CMM și din activitatea sinergică demonstrată clinic și biologic ale acestor două remedii [30]. În 8 studii clinice, care au analizat eficiența Cisplatinului și a infuziilor continue de 5-FU în linia II și III de tratament, rata de răspuns a constituit 11- 48% [31-33], pe când în linia I de tratament – 62% [33].

Studierea regimului **Cisplatin+Capecitabină** cu administrare săptămânală în calitate de tratament de linia II în cancerul mamar metastatic a permis obținerea unui răspuns obiectiv în 35,9% cazuri, din care remisie completă în 7,7% cazuri. Timpul mediu până la progresie a fost de 5,2 luni, iar supraviețuirea – de 10,9 luni în întregul lot și de 16,5 luni la pacientele ce au răspuns la tratamentul aplicat. Dozele de citostatice au fost reduse la pacientele cu leucopenie și disconfort gastrointestinal [2005] [34].

Din datele prezentate se observă că combinațiile derivaților de platină – Cisplatin și Carboplatin cu agenți noi – Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Capecitabină – s-au dovedit a fi destul de active în cancerul mamar metastatic, având rate de răspuns de 40-50%. În procese local-avansate acest indice poate fi chiar de 80%. Totuși, rezultatele diferitor studii clinice diferă destul de mult, astfel rolul compușilor de platină în tratamentul cancerului metastatic al glandei mamare, îndeosebi cel rezistent la antracicline, rămâne indefinit.

Deși sunt citostatice bine cunoscute, putem menționa că derivații de platină până în prezent rămân a fi o sursă de inspirație pentru oncologia contemporană. În lucrările conferinței 44 a ASCO din 2008 au fost prezentate un șir de studii clinice, care includ compuși de Platină, utilizați nu doar în stadiu metastatic, dar și în tratament neo- și adjuvant, iar rezultatele preliminare ale acestor studii sunt promițătoare. Un alt aspect important prezintă cancerul glandei mamare triplu-negativ (ER, PR și HER-2 – negative), care posedă o sensibilitate crescută la regimurile citostatice care includ compuși ai platinei, conform datelor experimentale prezentate [36-38]. Un aspect foarte important în cazul RM este costul destul de mic al Cisplatinului, ceea ce face acest medicament accesibil pentru pacienți.

#### **Bibliografie selectivă**

1. Valentina Guarneri, Pier Franco Conte, *The curability of breast cancer and the treatment of advanced disease*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Vol. 31, Supplement 1, June 2004.
2. Jemal A., Siegel R. et al., *Cancer statistics, 2007*. CA Cancer J. Clin. Jan.-Feb. 2007; 57(1):43-66
3. DeSantis C., Siegel R., Jemal A., *American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2007-2008*, Atlanta: American Cancer Society, Inc., 34 p.
4. М. Софрони, В. Чернат, Г. Цыбырнэ, М. Габуня, *Материалы V съезда онкологов и радиологов 14-16 мая 2008*, г. Ташкент.
5. Johnston S., Stebbing J., *Breast cancer: metastatic*. Clin. evid., 2002; 7:1579-1602
6. Norton L., *Salvage chemotherapy of breast cancer*. Semin. Oncol. 1994; 21:19-24
7. Crown J., Dieras V., *Chemotherapy for metastatic breast cancer – report of a European expert panel*, Lancet Oncol., 2002; 3: 719-727
8. Ellis M.J., Hayes D.F., Lippman M.E., *Treatment of metastatic breast cancer*. In: Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M. et al., eds. *Diseases of the Breast*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:749.



9. Bonadonna G., Beretta G., Tancini G. et al., *Adriamycin (NSC-123127) studies at the Istituto Nazionale Tumori, Milan*. Cancer Chemother. Rep. 6:231-245, 1975.
10. Tormey D.C., *Adriamycin (NSC-123127) in breast cancer: An overview of studies*. Cancer Chemother. Rep. 6:319-327, 1975.
11. Canellos G.P., Pocock S.J., Taylor S.G. et al., *Combination chemotherapy for metastatic breast cancer*. Cancer 38: 1882-1886, 1976.
12. Clemons M., Leahy M., Valle J. et al., *Review of recent trials of chemotherapy for advanced breast cancer: the Taxanes*. Eur. J. Cancer, 1997; 33: 2183-2193.
13. Sledge G.W. Jr., *Cisplatin and platinum analogues in breast cancer*. Semin, Oncol., 1992; 19 (Suppl 2): 78-82.
14. Yap H.Y., Salem P., Hortobagyi G.N. et al: *Phase II study of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced breast cancer*. Cancer Treat. Rep. 62:405-408, 1978.
15. Forastiere A.A., Hakes T.B., Wittes J.T. et al.,: *Cisplatin in the treatment of metastatic breast cancer*. Am. J. Clin. Oncol. 5:243-247, 1982.
16. Martino S., Samal B.A., Singhakowinta A. et al., *A phase II study of cisdiamminedichloroplatinum (II) for advanced breast cancer. Two dose schedules*. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 108:354-356, 1984.
17. Sledge G., Loehrer P., *Cisplatin as First-Line Therapy for Metastatic Breast Cancer*. Clin. Oncol. 6: 1811-1814, 1988.
18. Ray-Coquard I., Biron P., *Vinorelbine and cisplatin (CIVIC regimen) for the treatment of metastatic breast carcinoma after failure of anthracycline- and/or paclitaxel-containing regimens*, Cancer, 1998 Jan. 1;82(1):134-40
19. Szatkowska L., Mazurkiewicz M., *Cisplatin and vinorelbine therapy of previously treated advanced breast cancer (preliminary studies)*, Pol. Merkur Lekarski, 2001 Mar.,10(57):148-9.
20. Vassilomanolakis M., Koumakis G., Barbounis V. et al., *Vinorelbine and cisplatin in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines*, Ann. Oncol., 2000;11:1155-60.
21. Vassilomanolakis M., Koumakis G., *Vinorelbine and cisplatin for metastatic breast cancer: a salvage regimen in patients progressing after docetaxel and anthracycline treatment*, Cancer Invest., 2003; 21(4):497-504.
22. Martin M., *Platinum compounds in the treatment of advanced breast cancer*. Clin. Breast Cancer, 2001 Oct., 2(3):190-208; discussion 209.
23. Zoli W., Flamigni A., Frassinetti G.L., Bajorko P. et al., (1995) *In vitro activity of taxol and taxotere in comparison with doxorubicin and cisplatin on primary cell cultures of human breast cancers*, Breast Cancer Res. Treat. 34, 63-9.
24. Fountzilias G., Dimopoulos A.M., *First-line chemotherapy with paclitaxel by three-hour infusion and carboplatin in advanced breast cancer (final report): A phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group*, Ann. Oncol.1998; 9: 1031-1034.
25. Wasserheit C., Frazzin A. et al., *Phase II trial of paclitaxel and cisplatin in women with advanced breast cancer: an active regimen with limiting neurotoxicity*. J. Clin. Oncol. 14 (1996) 1993-9.
26. Berry J., Erast A., El-Warid A. et al., *Sequential taxol/platinum: pilot study in metastatic breast cancer*. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1995; 14:136.
27. Riccardi F., Rosati G., Biglietto M. et al., *Phase II trial of paclitaxel (P) and cisplatin (CDDP) in patients with advanced breast cancer refractory to anthracycline (A) therapy*. Eur. J. Cancer, 1997; 33(suppl 8):S160.
28. Rosati G., Riccardi F., *A phase II study of paclitaxel/cisplatin combination in patients with metastatic breast cancer refractory to anthracycline-based chemotherapy*, Tumori, 2000 May-Jun.; 86(3):207-10.
29. Lin Y.C., Chang H.K., *A phase II randomized study of two taxanes and cisplatin for metastatic breast cancer after anthracycline: a final analysis*. Jpn. J. Clin. Oncol., 2007 Jan.;37(1):23-9. Epub. 2006 Dec. 15
30. Ragazzoni S., Pesce G., *Low dose continuous intravenous infusion of 5- fl uorouracil for metastatic breast cancer*. Ann. Oncol. 1996; 7: 807-813.
31. Kucuk O., Pandya K.J., Skeel R.T. et al., *Phase II study of cisplatin and 5-fl uorouracil in previously treated metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study (PA 185)*. Breast Cancer Res. Treat., 1999; 57: 201-206.
32. Yamada Y., Aiba K., Horikosi N. et al., *Pilot study of continuous low-dose 5-fl uorouracil and cisplatin (FP regimen) for the treatment of metastatic breast cancer*. Int. J. Clin. Oncol. 2000; 5: 18-21.
33. Fumoleau P., Bastit P., Horner D. et al., *Phase II trial as 2nd line chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin (5FU-CDDP) for advanced breast cancer*. Bull. Cancer., 1990; 77: 805-810.
34. Donadio M., Ardine M., *Weekly cisplatin plus capecitabine in metastatic breast cancer patients heavily pretreated with both anthracycline and taxanes*. Oncology, 2005; 69(5):408-13. Epub. 2005, Nov. 2.
35. И.В. Залуцкий, Ю.И. Аверкин. *Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси*. Минск Зорны верасень, 2002, стр. 207.
36. Sirohi B., Arnedos M., *Platinum-based chemotherapy in triple-negative (TN) breast cancer*, J. Clin. Oncol. 26: 2008, May 20 suppl.; abstr. 1051.
37. Carey L., Rugo H., *TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer*, J. Clin. Oncol. 26: 2008, May 20 suppl.; abstr. 1009.

38. Yi S., Uhm J., *Clinical outcomes of metastatic breast cancer patients with triple-negative phenotype who received platinum-containing chemotherapy*, J. Clin. Oncol. 26: 2008 May 20 suppl.; abstr. 1008.

### Summary

The incidence of breast cancer is increasing in the most part of the world and the rate of advanced cases is high. In the management of breast cancer, anthracycline-based chemotherapy regimens remain standard adjuvant or first-line palliative treatment. Patients with metastatic breast cancer (MBC) are frequently exposed to high cumulative doses of anthracyclines and are at risk of resistance and cardiotoxicity. The second line treatment is indefinite and treatment options are limited. Cisplatin or carboplatin are active in patients with metastatic breast cancer, the combination of Cisplatinum could be an effective therapeutic alternative to the resistance after anthracycline-containing regimens.

## ASPECTE CLINICE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CHIRURGICAL AL ULCERULUI GASTRODUDENAL PERFORAT

Elina Șor, doctorandă, cercet. șt. stagiar, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Maladia ulceroasă a stomacului și duodenului actualmente rămâne una dintre cele mai importante probleme în ocrotirea sănătății [1, 2, 3]. Această patologie afectează cel mai des persoanele în vârstă aptă de muncă, ceea ce determină importanța socială a problemei [4].

Marile succese obținute în tratamentul medicamentos modern al maladiei ulceroase necomplicate cu agenți anti-H<sub>2</sub>, inhibitori ai pompei de protoni, dubla sau tripla asociere antibiotică (amoxicilină, claritromicină și metronidazol 7 – 10 zile) au determinat în ultimii ani reducerea esențială a numărului intervențiilor chirurgicale planice legate de această afecțiune [5].

Totuși, rata persoanelor afectate de ulcer, care au „șansa” de a fi supuse unei intervenții chirurgicale de urgență datorită complicației perforative, a rămas constantă, de la 5 până la 15% [6].

Perforația este cea mai acută complicație a ulcerului, constituind 1,5% din întregul lot al afecțiunilor chirurgicale acute din abdomen și 10-15% din numărul total al purtătorilor de ulcer. În majoritatea cazurilor, ea apare ca rezultat al progresării procesului inflamator-destructiv acut sau cronic. De regulă, perforația se dezvoltă în urma unei acutizări a bolii ulceroase, manifestând o simptomă bine cunoscută.

Însă în 20% [1] sau chiar în 25-30% cazuri [7] ea poate constitui primul semn al bolii. În aceste cazuri perforația apare pe fundal asimptomatic al bolii ulceroase sau tablou clinic șters, mai ales la pacienți de vârstă tânără – până la 50% [8, 9].

Apariția acestor ulcere perforative „mute” este cauzată de modificările neurodistrofice ale peretelui stomacului și duodenului.

Ulcerul duodenal furnizează procentul cel mai mare de perforații, fiind uneori asociat de hemoragie (1-12%, [10]), mai frecvent în “Kissing” ulcere – cel anterior perforază, cel posterior sângerează. Se constată mai ales la bărbați, vârsta predilectă fiind cuprinsă între 30 și 50 de ani, dar complicația nu este excepțională nici la bătrâni și nici la adolescenți.

**Datele statisticii.** În ultimii ani în Republica Moldova s-a constatat tendința de creștere a morbidității ulcerului gastroduodenal perforat: 20,5 la 100000 locuitori în 2006 față de 23,1 în 2005, 20,4 în 2004 și 18,94 în 2003 [11].

Spitalizarea tardivă (după 24 de ore de la debutul bolii) are în Republica Moldova o frecvență crescută, fără tendință de scădere: 8,5% în 1995; 13,01% în 2000; 14,17% în 2003; 12,87 în 2005; 21,5 în 2006. Cauzele adresării tardive sunt: adresabilitatea scăzută a populației, erorile de diagnostic ale medicilor de familie, serviciului de urgență și ale chirurgilor care asigură asistența chirurgicală de urgență [12].

Mortalitatea în ulcerul gastroduodenal perforat rămâne înaltă și atinge circa 8% [7], în Republica Moldova – 6,73% în 2005 [11].

**Material și metode.** Studiul se bazează pe analiza a 841 de cazuri clinice ale bolnavilor (dintre care femei 11,2% și bărbați 88,8%) spitalizați în mod urgent în ultimii 6 ani în secțiile de chirurgie a CNPȘDMU din Chișinău cu vârsta de 15 – 88 de ani cu diagnosticul de maladii ulceroase, complicată cu perforație.

Diagnosticul ulcerului perforat s-a bazat pe datele anamnestice și tabloul clinic caracteristic pentru această patologie.

Examenul preoperator a inclus:

- Analiza sângelui – sângele roșu și leucograma;
- Segmentul urinei;
- Grupa sângelui și Rh-factor;